

TOXICIDAD DE DOS PAUTAS POSOLÓGICAS DE INDINAVIR. ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

Santolaya Perrín, R.*, Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica Adjunta;
Sanz Moreno, J.**, Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Jefe de Sección;
Baldominos Utrilla, G.*, Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica Adjunta;
Arranz, A.**, Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Médico Adjunto;
Suárez, M.^a L.*, Doctora en Farmacia. Residente III de Farmacia Hospitalaria
Requena Caturla, T.*, Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa de Sección.

* Servicio de Farmacia. ** Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).

Palabras clave:

Tratamiento de VIH. Indinavir. Toxicidad. Pauta posológica.

Resumen:

Indinavir a dosis de 1.200 mg en dos administraciones al día (bid) es una pauta posológica más sencilla que la administración de 800 mg en tres administraciones al día (tid), pero existe riesgo de aumento de toxicidad. Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo de dieciséis meses de duración con el fin de evaluar si la administración de indinavir 1.200 mg bid se asocia a un mayor número de interrupciones de tratamiento por toxicidad que la administración de 800 mg tid. Se incluyen un total de 127 pacientes que iniciaron tratamiento con indinavir en 1998 (78 con indinavir 800 mg tid y 49 con indinavir 1.200 mg bid). El 32,7% de los pacientes con indinavir 1.200 mg bid interrumpen tratamiento por toxicidad frente al 15,4% que tomaban 800 mg tid ($p = 0,022$) (RR = 2,1; CI95% = 1,1-4,1). Se concluye que indinavir a dosis de 1.200 mg bid se asocia a mayor toxicidad que requiere interrupción de tratamiento que indinavir a dosis de 800 mg tid.

TOXICITY OF TWO INDINAVIR DOSAGE REGIMENS. A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Key words:

HIV infection. Treatment. Indinavir. Toxicity. Dosage.

Summary:

Indinavir 1,200 mg bid is a less complex therapeutic regimen compared with indinavir 800 mg tid but toxicity may be higher. A retrospective cohort study of 16 months of duration was conducted in order to assess if treatment with indinavir 1,200 mg bid was stopped because of toxicity more frequently than treatment with indinavir 800 mg tid. One hundred twenty seven patients were included (78 taking indinavir 800 mg tid and 49 taking 1,200 mg bid). 32.65% patients stopped treatment because of toxicity among those taking indinavir 1,200 mg vs 15.38% with indinavir 800 mg ($p = 0,022$) (RR = 2,1; IC95% = 1.1-4.1). We conclude that indinavir 1,200 mg bid is associated with higher rate of toxicity that requires treatment interruption.

Farm Hosp 2000;24(4):253-257

Correspondencia: Rosario Santolaya Perrín. Servicio de Farmacia. Hospital Príncipe de Asturias. Ctra. Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares (Madrid). Correo electrónico: msantolaya@hupa.insalud.es

Fecha de recepción: 16-11-99

Farm Hosp 2000;24(4):253-257

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la terapia antirretroviral es disminuir la morbimortalidad de los pacientes con infección por el VIH a través de la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Indinavir es un inhibidor potente de la proteasa del HIV-1 y HIV-2 que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la infección por el VIH

cuando se asocia a otros antirretrovirales (1). La dosis recomendada de indinavir es de 800 mg tres veces al día (IND-tid) administrado una hora antes o dos horas después de una comida o, como alternativa, con alimentos de escaso contenido graso (2).

La relación entre la adherencia terapéutica y la efectividad del tratamiento antirretroviral ha sido ampliamente demostrada (3-5). En un intento de simplificar la posología de indinavir suponiendo que con ello se mejoraría la adherencia terapéutica, en 1998 se comunicaron los primeros estudios de utilización de indinavir a dosis de 1.200 mg bid (IND-bid) en lugar de 800 mg tid, y como consecuencia se implantó en la práctica habitual esta nueva posología (6, 7).

Existe una base racional para suponer que la administración de dosis más altas de indinavir puede provocar una mayor toxicidad, ya que algunos efectos adversos como la nefrolitiasis se correlacionan con unos niveles más altos en orina del fármaco y sus metabolitos (8).

El objetivo de este estudio es valorar si indinavir a dosis de 1.200 mg bid se asocia a mayor riesgo de interrupciones de tratamiento debido a toxicidad que indinavir a dosis de 800 mg tid.

MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en un hospital general de un área de Madrid. El hospital cuenta con unidad de consulta de pacientes VIH. La consulta médica dispone de una base de datos informática de seguimiento de pacientes VIH en la que se recogen rutinariamente datos demográficos, clínicos, inmunológicos y microbiológicos, así como datos referentes al tratamiento antirretroviral y medicación concomitante que recibe el paciente y otros datos de interés clínico, entre ellos los motivos de cambio de medicación. La medicación antirretroviral se dispensa desde el servicio de farmacia del hospital. La cantidad dispensada corresponde a un período de tratamiento de un mes. Al final de este período el paciente vuelve a recoger medicación, quedando esta información registrada en una base de datos informatizada de dispensación de medicamentos.

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de dieciséis meses de duración (enero de 1998-abril de 1999). Se seleccionaron, a través de la base de datos de dispensación de medicamentos, todos los pacientes que iniciaron tratamiento con indinavir durante el año 1998. Los pacientes se clasificaron en dos cohortes:

- Pacientes VIH que comenzaron con indinavir a dosis de 800 mg tid.
- Pacientes VIH que comenzaron con indinavir a dosis de 1.200 mg bid.

El seguimiento de los pacientes se realizó hasta abril de 1999 (fecha de la última observación). Por tanto, el tiempo mínimo de exposición de cada sujeto fue de cuatro meses, salvo que antes se interrumpiera el tratamiento. Se identificaron todos los pacientes a los que se

dejó de dispensar indinavir y se calculó el tiempo de participación de cada sujeto (tiempo transcurrido desde la primera dispensación a la última dispensación, añadiendo un mes que correspondía a la duración de tratamiento de la última dispensación, salvo que antes se produjera un cambio de tratamiento, en cuyo caso sólo se contabilizó hasta esa fecha).

A través de la base de datos de la consulta médica de VIH se recogió la edad, carga viral (CV), CD-4, medicación concomitante al tratamiento antirretroviral, así como la causa de finalización de tratamiento con indinavir, que se clasificó en:

Fracaso terapéutico

No se alcanzó carga viral (CV) indetectable o se produjo un descenso < 1 log tras inicio de tratamiento, reaparición de carga viral detectable (> 500 -1.000 copias) durante tratamiento, aumento de CV plasmática en al menos 1-2 log con respecto al valor mínimo alcanzado, descenso de CD4 o signos de progresión clínica. Los datos de CV se confirmaron a través de dos determinaciones separadas por tres meses.

Toxicidad

- Nefrolitiasis diagnosticada clínicamente.
- Intolerancia: náuseas, vómitos, malestar general.
- Otras toxicidades.

Desconocido

- Pérdida de seguimiento: pacientes que abandonaron el seguimiento en la consulta y en el servicio de farmacia. Se contrasta que no volvieron al servicio de farmacia a recoger medicación.
- Abandono de tratamiento: pacientes que voluntariamente decidieron no seguir tomando la medicación y se lo comunicaron al médico responsable.

Muerte

A través de la base de dispensación de medicamentos del servicio de farmacia se recogieron datos de adherencia y medicación antirretroviral dispensada.

Se calculó la incidencia acumulada de suspensión de tratamiento por toxicidad de IND-bid y de IND-tid y la tasa media de incidencia por intención de tratar. Como medida de riesgo se calculó el riesgo relativo de interrupción de tratamiento por toxicidad de IND-bid respecto a IND-tid por intención de tratar, así como la razón de tasas.

RESULTADOS

Durante 1998 iniciaron tratamiento con indinavir un total de 127 pacientes. De ellos, 78 recibieron 800 mg

Tabla 1. Características de los pacientes y medicación concomitante

	IND-bid (n = 49)	IND-tid (n = 78)	P
Edad, años (media)	30,9	32,7	0,104
Carga viral (mediana, log)	4,8	4,6	0,330
CD4/ml (mediana) ¹	298	219	0,338
% estadio:			
— A	27,1	30,9	0,961
— B	37,5	38,2	0,695
— C	35,4	30,9	0,352
Antirretrovirales:			
— Lamivudina	39	63	0,871
— Estavudina	25	40	0,977
— Didanosina	16	11	0,013
— Zidovudina	17	38	0,121
— Zalcitabina	0	3	0,165
— Nevirapina	1	1	0,738
Otros medicamentos:			
— Cotrimoxazol ...	19 (38,7%)	33 (42,3%)	0,694
— Dapsona	1 (2,1%)	5 (7,4%)	0,259
— Pentamidina	1	1	0,738

Probabilidades calculadas por test de Student y Chi cuadrado.

tid y 49 1.200 mg bid. Las características clínicas, inmunológicas y virológicas de los pacientes, así como la medicación concomitante que recibían se recoge en la tabla 1.

En la fecha de la última observación se mantenían en tratamiento con IND-tid 37 pacientes (47,4%), mientras que entre aquellos que iniciaron tratamiento con IND-bid se mantenían 15 pacientes (30,6% del total). Las causas de interrupción del tratamiento se recogen en la tabla 2.

En el grupo de IND-bid se interrumpe el tratamiento por toxicidad en 16 pacientes (32,7% de los que iniciaron tratamiento), mientras que entre los pacientes que iniciaron tratamiento con IND-tid, un total de 12 pacientes interrumpen tratamiento por efectos adversos (15,4%); RR = 2,1 (IC95%: 1,1-4,1).

El tiempo de exposición de los sujetos con IND-bid fue de trescientos dieciséis meses y de los que recibieron IND-tid fue de quinientos ochenta y dos meses, lo que supone una tasa media de incidencia de episodios de toxicidad que requieren interrupción de tratamiento de 5,1 episodios/100 pacientes-mes en el grupo IND-bid frente a 2,1 episodios/100 pacientes-mes en el grupo IND-tid RR = 2,5 (IC95%: 1,2-5,1).

Los efectos adversos más frecuentes fueron en ambos grupos la nefrolitiasis y la intolerancia digestiva. En ambos casos el porcentaje fue superior en el grupo tratado con IND-bid (18,4% frente al 5,1% de nefrolitiasis y 12,2% frente al 5,1% de intolerancia), aunque sólo en el caso de la nefrolitiasis las diferencias son estadística-

Tabla 2. Causas de interrupción de tratamiento con indinavir

	IND-bid (n = 49)	IND-tid (n = 78)	p (Chi cuadrado)
Interrupciones del tratamiento	34 (69,4%)	41 (52,6%)	0,061
Causas de interrupción del tratamiento:			
— Fallo terapéutico	3 (6,1%)	6 (7,7%)	0,737
— Toxicidad	16 (32,7%)	12 (15,4%)	0,022
• Nefrolitiasis	9 (18,4%)	4 (5,1%)	0,017
• Intolerancia gastrointestinal	6 (12,2%)	4 (5,1%)	0,147
• Otras toxicidades..	1 (2%)	4 (5,1%)	0,384
— Desconocido	14 (28,6%)	23 (29,5%)	0,912
• Abandono	2 (4,1%)	6 (7,7%)	0,415
• Pérdida de seguimiento	12 (24,5%)	17 (21,8%)	0,725
— Muerte	1 (2%)	—	0,205

mente significativas. Otros efectos adversos fueron toxicidad cutánea (dos casos en el grupo de IND-tid), hepatopatía (un caso con IND-tid) y dos casos en los que consta cambio de tratamiento por toxicidad sin especificar cual (uno en cada grupo).

El porcentaje de pacientes que interrumpen la recogida de medicación por causa desconocida es similar en ambos grupos, resultando las diferencias estadísticamente no significativas. En el supuesto más conservador de que todos los sujetos que interrumpen tratamiento por causa desconocida fueran en realidad interrupciones por toxicidad, se mantiene la tendencia a mayor toxicidad asociada a IND-bid, pero los resultados no son concluyentes (RR = 1,4; IC95%: 0,98-1,9). Tampoco son concluyentes los resultados si se asume que las pérdidas fueron interrupciones por toxicidad únicamente para el grupo IND-tid, aunque la tendencia se invierte (RR = 0,73; IC95%: 0,46-1,17).

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, la toxicidad asociada a indinavir que requirió interrupción de tratamiento resultó superior con dosis de 1.200 mg bid que cuando se administró a dosis de 800 mg tid. Estos resultados son coherentes con el mecanismo de algunos efectos adversos. Así, la nefrolitiasis parece estar relacionada con concentraciones en orina superiores al límite de solubilidad. El mecanismo de otro tipo de toxicidad como la intolerancia gastrointestinal no está claramente establecido, pero pudiera deberse igualmente a concentraciones elevadas del fármaco, bien a nivel local como sistémico.

En los ensayos clínicos con indinavir a dosis de 800 mg tid la incidencia observada de nefrolitiasis ha sido

de 4-5%, similar a la observada en este estudio (5,12%).

El porcentaje descrito en los ensayos clínicos de pacientes que experimentan náuseas y vómitos es bastante superior al que se observa en los pacientes que recibieron indinavir 800 mg tid. Puesto que el estudio sólo recoge aquellos episodios de severidad alta que requirieron interrupción de tratamiento, no es posible realizar la comparación. Probablemente el porcentaje de pacientes que experimentaron algún episodio gastrointestinal fue superior.

El estudio presenta limitaciones. En primer lugar no hay aleatorización. Sin embargo, los dos grupos de tratamiento son similares en las características virológicas, clínicas e inmunológicas. Lo ideal hubiera sido efectuar una distribución de los pacientes siguiendo la clasificación del CDC de 1993. Sin embargo, el tamaño de la muestra de nuestro estudio es un factor limitante para la realización de un análisis estadístico si se hubieran clasificado así los pacientes. La exposición a otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos como el cotrimoxazol es similar en ambas ramas de tratamiento.

Únicamente se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes expuestos a didanosina, que fue superior en el grupo que recibió indinavir en dos tomas/día. Los efectos adversos gastrointestinales están descritos con todos los antirretrovirales, aunque no se conoce el riesgo relativo de cada uno de ellos. Sin embargo, la nefrotoxicidad es una característica de indinavir. Sólo se ha encontrado en la literatura científica un caso de nefrotoxicidad con síndrome de Fanconi que se asoció a tratamiento con didanosina (9). En nuestro estudio, en todos los casos, los episodios de nefrolitiasis se resolvieron al interrumpir el tratamiento con indinavir aun manteniendo el tratamiento con didanosina, lo que descarta la posible litiasis por hiperuricemia. Por tanto, parece poco probable que la mayor exposición a didanosina haya podido influir en el resultado.

Por otro lado, se trata de un análisis retrospectivo, por lo que es imposible conocer si los pacientes seguían las recomendaciones hídricas para la prevención de nefrolitiasis asociada a indinavir. Sin embargo, tanto desde la unidad de infecciosas como desde el servicio de farmacia la práctica habitual es informar a los pacientes de las reacciones adversas más frecuentes y de la forma de evitarlas. Aun suponiendo que los pacientes que desarrollan nefrolitiasis no hayan ingerido la cantidad recomendada de líquidos, esta indisciplina reflejaría la práctica habitual. Teniendo en cuenta el mecanismo de producción de la nefrolitiasis asociada a indinavir, es posible que cuando los pacientes no cumplen las recomendaciones de hidratación el riesgo de nefrolitiasis sea superior con dosis de 1.200 mg bid. Tampoco se ha controlado la dieta como factor de riesgo para el desarrollo de nefrolitiasis. No obstante, la naturaleza unicéntrica del estudio con la inclusión de pacientes pertenecientes a un área geográfica muy limitada no hace sospechar grandes diferencias entre las dos cohortes.

Igualmente, aunque el análisis retrospectivo no permite una vigilancia intensiva de la adherencia terapéutica, de acuerdo con los datos de dispensación y calcu-

lando la relación entre las dosis dispensadas y las dosis necesarias durante el período de seguimiento, la adherencia resultó similar en ambos grupos (92,4% con IND-bid frente al 90,6% con IND-tid).

Finalmente, el porcentaje de pérdidas es elevado. Por tratarse de una población con situaciones sociales difíciles que reciben tratamientos complejos es difícil realizar estudios no experimentales que no tengan esta limitación. En los ensayos clínicos hay una selección de pacientes colaboradores que son los que aceptan participar en el estudio. Además se produce una monitorización estrecha de los sujetos del ensayo que es poco reproducible en la práctica asistencial. Esta limitación está presente en otros estudios no experimentales. Así, Sulkowski et al (10) en un estudio de cohortes prospectivo para evaluar la hepatotoxicidad de inhibidores de la proteasa, de 381 pacientes que cumplen criterios de inclusión sólo puede evaluar 298 (22% de pérdidas, a las que habría que añadir 25 muertos). En nuestro estudio el porcentaje de pérdidas es similar en ambos grupos, sin que existan diferencias significativas entre ambos. Únicamente se obtiene una estimación del riesgo superior para la pauta IND-tid cuando se asume que las pérdidas en este rama son debidas a toxicidad, no así las de bid. En cualquier caso los resultados de este análisis no son concluyentes (RR = 0,73; IC85%: 0,46-1,17).

Finalmente no hay que olvidar que la administración de dosis de indinavir de 1.200 mg bid no se sostiene en base a criterios de eficacia. La posología de indinavir avalada por ensayos clínicos aleatorizados, controlados y publicados es de 800 mg tid. Además, recientemente, Merck realizó un estudio aleatorizado en el que la pauta de indinavir 1.200 mg bid resultó menos eficaz que la administración de 800 mg tid (11). La existencia de una posología, IND-tid, que ha demostrado un beneficio claro para los pacientes VIH, obligaba a considerar la posología bid, menos validada, como tratamiento de segunda línea en pacientes que no cumplieran la pauta de 800 mg tid en un intento de aumentar la adherencia. Sin embargo, los resultados de este estudio ponen en duda la utilidad de esta medida. Puesto que la toxicidad de los tratamientos es un factor que influye en el cumplimiento terapéutico, ni siquiera desde un punto de vista teórico se puede afirmar que IND-bid sea una pauta de mejor adherencia que IND-tid.

En resumen, y asumiendo las limitaciones del estudio realizado, nuestros resultados de este estudio proporcionan información adicional en contra de la utilización de indinavir a dosis de 1.200 mg bid. La hipótesis de que este régimen pueda ser útil en pacientes poco cumplidores puede ser errónea, ya que esta pauta se asocia a mayor número de interrupciones de tratamiento debido a toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hammer SM, Mellors JW, Havlir D, et al. A controlled trial of two nucleoside analogous plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus in-

- fection and CD4 cell counts of 200 per millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
2. Ficha técnica de Crixivan. Madrid: MSD; 1996.
 3. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
 4. Sing N, Berman SM, Swindells, et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;29: 824-30.
 5. Paterson D, Swindells S, Mohr J, et al. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMSCaps (abstract). En: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1999.
 6. Nelson MR, Morris-Jones S, Shave A, Mayle BG, Richardson C, Gazzard BG. The use of twice daily indinavir in highly active antiretroviral therapy (abstract). En: 38th ICAAC. San Diego; 1998.
 7. Nguyen BY, Haas DW, Ramírez-Ronda C, et al. Thirty two week follow-up of indinavir sulfate administered Q8 hours versus Q12 in combination with zidovudine and lamivudine (abstract). 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. February 1-5 1998. Sheraton Chicago Hotel. Chicago IL; 1998.
 8. Daidon M, Estepa L, Viard JP. Urinary stones in HIV I positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:1249-95.
 9. Crowther MA, Callaghan W, Hodsman AB, et al. Didoxynosine associated nephrotoxicity (letter). *AIDS* 1993;7:131-2.
 10. Sulkowski M, Thomas DL, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
 11. Protocolo 069. Ensayo multicéntrico, abierto aleatorizado de veinticuatro semanas de duración con extensión a otras veinticuatro semanas para comparar seguridad y eficacia de sulfato de indinavir 800 mg/ocho horas frente a 1.200 mg/doce horas en combinación con zidovudina y 3TC. Barcelona: Merck; 1998.